리팜피신 제제인 리팜핀정의 리포덱스정에 대한 생물학적동등성

가톨릭대학교 의과대학/ 강남성모병원 임상약리학과

한승훈, 홍은경, 안병진, 채홍석, 임동석

=Abstract=

Bioequivalence study of Rifampin[®] Tablet to Rifodex[®] Tablet(Rifampicin 600mg)

Seunghoon Han, Eun-Kyung Hong, Byung-Jin Ahn, Hong-Seok Chae, Dong-Seok Yim

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, The Catholic University of Korea,
Kangnam St.Mary's Hospital, Seoul, Korea

Background: Rifampicin is commonly used antimycobacterial drug and various formulations are available. The purpose of this study is to evaluate the bioequivalence of rifampicin in healthy Korean subjects.

Methods: Under two way crossover Latin square design (2 sequences, 2 periods), twenty-one subjects were randomly allocated into two groups. After administration of rifampicin 600mg, blood sampling was done at prescheduled time points. Samples were analyzed using HPLC/UV method. Using WinNonlin V5.2, C_{max} , AUC_t and T_{max} were calculated. ANOVA test was done for each pharmacokinetic parameter after log transformation.

Results: There was no significant difference between 2 groups in demographic profile. Average AUC_t of Rifodex[®] was 101.947 ± 38.763 ug·hr/ml (Mean $\pm$ SD) and that of Rifampin[®] was 104.480 ± 38.122 ug·hr/ml (Mean $\pm$ SD). Average C_{max} was 16.399 ± 5.367 ug/ml (Mean $\pm$ SD) for Rifodex[®], and 16.442 ± 6.013 ug/ml (Mean $\pm$ SD) for Rifampin[®]. Bioequivalence test for $\log(AUC_t)$ and $\log(C_{max})$ showed that the 90% confidence interval for difference between 2 formulation is $-0.1128 \sim 0.0061$, $-0.0893 \sim 0.0779$. These values were within the bioequivalence range of $-0.2231 (= \log 0.8) \sim 0.2231 (= \log 1.25)$.

Conclusion: Our study revealed that Rifampin[®] is bioequivalent to Rifodex[®] according to the guideline of Korea Food and Drug Administration(KFDA).

Key words: Bioequivalence, Rifampin[®], Rifodex[®].

서 론

리팜피신(Rifampicin)은 *Strpetomyces mediterranei*로부터 생산된 항생제인 리파마이신(Rifamycin)의 반합성(semisynthetic) 유도체로서 주로 항결핵제

로 사용되나 *in vitro*에서는 그람양성 및 그람음성 알균과 일부 장내세균, 클라미디아에도 효과가 있는 것으로 알려져 있는 항균제이다¹⁾. 리팜피신의 약동학적 특성은 공복 상태에서 경구 투여하는 경우 그 생체이용률이 거의 100%에 이를 정도로 높

교신저자: 임 동 석

소 속: 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

주 소: 서울특별시 서초구 반포동 505

전화번호: (02) 590-1201, FAX: (02) 536-2485, E-mail: yimds@catholic.ac.kr

고 최고혈중농도 도달시간(T_{max})이 1.5-2.5시간이며, 혈장 내에서 90%의 단백결합률을 가지고, 주로(약 90%) 간을 통하여 담즙으로 배설되는데 그 소실반감기($t_{1/2}$)는 3.5-4.5시간으로 보고되어 있다¹⁾⁻⁵⁾.

이 연구는 지금까지 언급한 바와 같은 특성을 가지는 리팜피신이 주성분인 (주)유한양행 리팜핀® 정 600mg 을 시험약으로 하여 해당 제제가 약동학적인 측면에서 “의약품·의약외품의 제조·수입품목 허가신청(신고)서 검토에 관한 규정”(식품의약품안전청 고시 제2007-18호, 2007.3.28.)과 “의약품 등의 안전성·유효성심사에 관한 규정”(식품의약품안전청 고시 제2007-30호, 2007.5.25.) 및 “생물학적동등성시험기준”(식품의약품안전청 고시 제2005-31호, 2005.6.7.)에 따라 대조약인 (주)종근당의 “리포텍스® 정 600mg”(리팜피신 600mg)과 생물학적동등성을 보이는가를 평가하기 위해 수행되었다.

“생물학적동등성”이라 함은 주성분이 전신순환 혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여 경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등함^{6),7)}을 의미하는 것으로서 이 연구에서는 건강 피험자를 대상으로 하는 임상시험을 통해 시험약과 대조약을 공복상태에서 1회 투여한 후 혈액을 검체로 하여 혈장농도-시간 곡선하 면적(AUC_t) 및 최고혈장농도(C_{max})를 각 제제에 대해 구하고 이를 로그변환하여 통계 처리하였을 때 그 변환한 평균 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.8 \sim 1.25$ 이내인 경우 두 제제의 생체이용률이 통계학적 동등함의 기준으로 하였다.

또한 “생물학적동등성시험기준”(식품의약품안전청 고시 제2005-31호, 2005.6.7.)에서 규정한 이외의 동등성 기준을 참고하였으며 해당 규정에서 제시한 바를 준수하여 시험약과 대조약의 생체이용률이 통계학적으로 동등한가를 평가하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대 상

본 생물학적동등성시험에 지원한 모든 지원자들에게는 그들이 이해할 수 있는 언어로 쓰여진 설명서를 배부하고 시험 및 연구담당자가 직접 본 임상시험에 대하여 설명하였으며 지원자의 질문에 답한 후 임상시험에 참여하고자 하는 지원자들로부터 서면동의를 받아 임상시험대상자 선정을 위한 건강진단을 실시하였다. 임상시험대상자의 기준은 건강진단 당시 “만 19~55세인 건강한 성인”으로 하였다. 여기서 “건강하다” 함은 1) 체중이 이상체중의 상하 10% 이내인 자, 2) 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과(이학적 검진, 필요한 경우 뇌파, 심전도, 흉부 및 위 내시경 또는 위장 방사선 검사) 병적 증상 또는 소견이 없는 자, 3) 연구진이 의약품의 특성을 고려하여 설정·실시한 혈액병리검사, 혈액화학검사, 뇨검사 등 임상병리검사 결과 대상자로 적합한 자, 4) 현재 어떠한 약물도 복용하고 있지 않다고 확인된 자, 5) 여성지원자의 경우 임신반응 검사에서 비임신 사실이 확인된 자를 의미한다. 1) 수유부 및 시험기간 중 임신가능성이 있는 여성 지원자 중 의학적으로 적절한 피임법을 사용하지 않는 자, 2) 최근 3개월 내 타 임상시험(또는 생물학적동등성시험)에 참여한 자, 3) 약 성분에 과민반응의 병력이 있는 자 등의 제외기준에 해당되는 지원자는 대상자에서 제외하였다.

건강진단 결과 선정기준에 적합하고 제외기준에 해당되지 않는다고 판단된 지원자는 연구대상자 수는 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제2005-31호, 2005. 6. 7.) 제19조 제2항을 고려하고, 중도탈락자(탈락율 20%)를 감안하여 대상자

예수를 2군에 각각 12명으로, 총 24명을 대상으로 하였으며 이 중 22명이 실제 임상시험에 참여하였다.

본 시험은 강남성모병원 임상시험심의위원회의 심의를 거쳤으며 시험대상자의 모집부터 모든 시험과정이 종료되기까지 헬싱키선언에 부합되게 수행되었다.

2. 연구설계 및 수행

본 시험은 총 24명의 피험자를 12명씩 두 군(A군, B군)으로 무작위 배정하여 2시기 * 2순서의 라틴방격법(Latin square) 형태인 교차시험설계(Cross-over design)에 의한 공개임상시험으로 수행되었다. 휴약기는 리팜피신의 반감기를 고려하여 1주일로 하였다. 첫 투약 전 총 24명의 피험자 중 2명의 대상자는 신장/체중의 관계에서 이상체중 범위에 포함되나, 체중이 43kg으로 본 시험 중 투여 약의 용법에 명시되어 있는 “50kg 미만인 자에 대해서는 450mg을 투여함”에 부적절하다고 판단하여 피험자의 동의 하에 탈락시키고 시험을 진행하였다. 또한 2기 시험 때는 피험자 1명이 개인사정으로 동의 철회하여 21명의 피험자 대상으로 시험을 완료하였다.

모든 시험대상자는 투약 개시 2주 전부터 본 시험에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 약제도 복용하고 있지 않았고 또한 정상적인 식이생활을 하고 있었으며 투약 전일부터 가톨릭임상연구지원센터 연구병실에 입원하여 운동, 식사, 흡연 및 음주에 대하여 조절을 받았다. 이에 따라, 전일 오후 10시경부터 10시간 이상 모든 피험자들의 공복을 유지한 상태에서 첫 투약을 개시하였다. 투약은 시험 당일 오전 8시에 상온의 물 240ml와 함께 시험약 및 대조약을 복용하는 것으로 하였다. 제1기 A군의 대상자들에게는 대조약인 (주)종근당의 “리포텍스®정 600mg(리팜피신 600mg)”을, B군에는 시험약인 (주)유한양행에서 제조한 “리팜핀®정 600mg(리

팜피신 600mg)”을 투약하고, 제 2 기에는 그 반대 의 순서로 투약하였다. 모든 투약은 시험책임자 및 담당자의 감독 하에 실시되었으며, 투약 후 구강검사로 복용을 확인하였다. 투약 후 4시간 동안 공복을 유지하였으며 투약 후 24시간 동안 연구자에 의해 제공되는 식사와 물 외의 어떠한 식품이나 음료도 섭취할 수 없도록 제한하였다. 투약 후 4시간 및 채혈 종료 시점인 24시간에 활력징후 측정 및 내과적 진찰에 의해 이상반응을 평가하였으며 이 외 시간의 자타각 증상은 대상자의 자발적 보고에 의하여 그 평가 결과 및 보고 사항을 상세히 기록하였다.

약동학적 분석을 위한 채혈은 시험 당일 아침 8시 경에 피험자의 팔 또는 손등의 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 공혈액으로서 8mL씩을 채혈하였다. 채혈시간은 생물학적동등성 시험기준(식품의약품안전청 고시 제2005-31호, 2005. 6. 7.) 제18조제 2항에 따라 약물의 혈중소실반감기를 토대로 반감기의 3배 이상(또는 AUC_t 가 AUC_∞ 의 80% 이상에 해당되는 시점)인 24시간 동안으로 하고 채혈횟수는 최고혈중농도 도달 전 적어도 2회 이상으로 T_{max} 가 1~4시간인 점을 고려하여 0시간(투약 직전)과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간으로 설정하였으며 총 13회에 걸쳐 채혈하였다. 채혈된 혈액은 1712g (3000rpm)에서 10분간 원심분리한 후 혈장 1mL을 취하여 100mg/mL ascorbic acid 5 μ L가 들어있는 1.5mL tube에 옮겨 담고, 혼합 후 분석 시까지 -70°C에서 혈장 내 리팜피신 농도 측정 시까지 보관하였다.

3. 혈장 리팜피신 농도의 측정

검량선 작성을 위해 리팜피신 표준품을 1mg/mL 농도의 ascorbic acid를 함유하는 methanol에 녹여 1mg/mL 농도의 표준용액을 만든 후 -20°C

에 냉동 보관한 후 검량선 작성 시 계대희석된 표준용액을 공혈장에 spiking하여 혈장 중 리팜피신의 농도가 0.1~20 μ g/mL의 농도가 되도록 표준시료를 만들었다. 각각의 표준시료 500 μ l에 내부표준물질로 rifamycin SV(50 μ g/mL, Acetonitrile) 500 μ l를 가하고, 1분 동안 진탕하여 제단백한 다음 14240g에서 10분간 원심분리 시킨 후 상층액을 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 리팜피신의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다. 하루에 실험을 5번 시행하여 일내재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간재현성을 구하였다.

액체 크로마토그래피(HPLC)를 행함에 있어 검출기로 UV absorbance detector(334nm), 컬럼으로 Capcell Pak C₁₈(4.6 × 150mm), 데이터 처리장치로는 computerized integrator를 사용하였다. 이동상으로는 Acetonitrile과 0.05M KH₂PO₄혼합용액(440:560, V/V)을 사용하고 컬럼온도 40℃에서 유속 1mL/min로 정량하였다.

피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70℃에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 30초간 혼합하고 혈장 500 μ l를 취하여 tube에 옮겨 여기에 내부표준물질로 rifamycin SV (50 μ g/mL, Acetonitrile) 500 μ l를 가한 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC를 행하였다.

상기와 같은 방법으로 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 리팜피신의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선

으로부터 혈장 중 리팜피신의 농도를 계산하였다.

4. 제제에 따른 리팜피신의 약동학적 특성 및 생물학적동등성 통계분석

“생물학적동등성시험기준”(식품의약품안전청 고시 제2005-31호, 2005.6.7.)에 따라 대조약인 (주)중근당의 “리포텍스®정 600mg”(리팜피신 600mg)과 생물학적동등성을 보이는가를 평가하기 위해 WinNonLin(ver.5.2)을 이용하여 혈장농도-시간 곡선하 면적(AUC_t) 및 최고혈장농도(C_{max})를 각 제제에 대해 구하고 이를 로그 변환하여 통계 처리한 후 비교하였으며 최고혈장농도 도달 시간(T_{max})을 참고값으로 하였다. 각 제제에 따른 약동학적 파라미터의 비교는 WinNonLin V5.2을 이용하여 로그 변환한 혈장농도-시간 곡선하 면적(AUC_t) 및 최고혈장농도(C_{max})에 대하여 각 파라미터의 제제별 평균 치의 차를 구해 그 90% 신뢰구간을 추정하여 log 0.8~1.25 이내인가를 평가하였다. 각 파라미터에 대한 분산분석(ANOVA)에서는 혈장농도-시간 곡선하 면적(AUC_t) 및 최고혈장농도(C_{max})에 대하여 제제효과 외에 시기효과, 군(순서)효과, 군내 피험자 간 효과 등을 F-test로 검정하였다.

결 과

1. 약동학적 평가 결과

전체 대상자를 대상으로 한 인구학적 정보를

Table 1. Dermographic data of study subjects (Mean±SD)

No. of subjects	Group A 11		Group B 11		Total 22		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	23.1	3.3	26.8	3.5	24.5	3.6	0.0754
Height (cm)	174.2	10.2	171.2	8.9	172.7	9.5	0.4712
Weight (kg)	63.8	11.8	68.5	10.1	66.1	11	0.03346

Figure 1. Profiles of plasma concentration of rifampicin after single oral administration of Rifampin[®] 600mg tab. or Rifodex 60mg tab. in 21 normal volunteers (Each bar represents SD at each point) R : Reference drug (Rifodex), T : Test drug (Rifampin)

Table 2. Pharmacokinetic results after the bioequivalence test of 600mg Rifampicin

Drug No. of subjects	Reference (Rifodex [®] 600mg tab.) 21		Test (Rifampin [®] 600mg tab.) 21	
	Mean	SD	Mean	SD
AUC _t (ug·hr/ml)	101.947	38.763	104.48	38.122
C _{max} (ug/ml)	16.399	5.367	16.442	6.013
T _{max} (hr)	1.352	0.793	1.369	0.785

Table. 1에 나타내었다. 연령은 평균 24.5세였고 19-33세 범위에 있었다. 신장은 172.7±9.5cm (Mean±SD)였으며 체중은 66.1±11.0kg (Mean±SD)로 두 군 간에 연령, 신장, 체중 모두에 대해 유의한 차이가 없었다. 두 제제의 시간에 따른 평균 혈장 농도를 Fig.1에 도시하였다. 또한, 각 파라미터의 평균 및 신뢰구간을 WinNonLin V5.2을 이용하여 Non-compartmental analysis에 의하여 구한 후 Table.2에 나타내었다. 리포텍스[®] 정의 AUC_t는 101.947±38.763 ug·hr/ml (Mean±SD)였고, 리팜핀[®] 정의 104.480±38.122 ug·hr/ml (Mean±SD)였으며, C_{max}의 경우 리포텍스[®] 정의 16.399±5.367 ug/ml (Mean±SD), 리팜핀[®] 정의 16.442±6.013 ug/ml

(Mean±SD)로 나타났다. 각 피험자 별 AUC_t의 대조약 대 시험약 비(T/R ratio)는 1.08±0.20이었으며 C_{max}의 대조약 대 시험약 비(T/R ratio)는 1.03±0.24를 보였다. T_{max}의 경우 리포텍스[®] 정의 1.352시간, 리팜핀[®] 정의 1.369시간으로 유사하였다. (Fig.2,3)

2. 생물학적동등성 평가 결과

생물학적동등성을 확인하기 위하여 일반적으로 사용되는 파라미터인 AUC_t와 C_{max}를 로그 변환한 값에 대해 통계적 검정을 실시하였다. 동등성 평가를 위한 평균 차의 신뢰구간을 분석함에 앞서 제

Table 3. ANOVA table for AUC_t and C_{max}

Effects	DF	SS	AUC _t		
			MS	F-value	p-value
Subject (Group)	20	5.24098	0.26205	21.12	<.0001
Period	1	0.13173	0.13173	10.62	0.0041
Sequence or group	1	0.30163	0.30163	1.15	0.2961
Formulation	1	0.03185	0.03185	2.57	0.1256

Effects	DF	SS	C _{max}		
			MS	F-value	p-value
Subject (Group)	20	4.78694	0.23935	9.72	<.0001
Period	1	0.0006	0.0006	0.02	0.878
Sequence or group	1	0.55551	0.55551	2.32	0.1433
Formulation	1	0.00075	0.00075	0.03	0.8634

Table 4. Bioequivalence test result of RifodexTM and RifampinTM

Parameter	Drug	Reference (R)		Test (T)		R - T	
		Estimate	SE	Estimate	SE	Point EST.	90% CI
LnAUC _{last} (μg*hr/mL)		4.554	0.080	4.608	0.081	-0.053	(-0.1128 ~ 0.0061)
LnC _{max} (μg/mL)		2.738	0.077	2.744	0.078	-0.0057	(-0.0893 ~ 0.0779)

제효과 외에 시기효과, 군(순서)효과, 군내 피험자 간 효과 등을 F-test로 검정하였으며 이 결과 분석한 모든 효과 중 AUC_t의 시기효과가 유의수준 0.05에서 유의한 값을 보였다. (p-value = 0.0041) (Table 3.) 동등성 평가를 위해 AUC_t와 C_{max}를 로그 변환한 값의 평균 차와 그 90% 신뢰구간을 구하여 그 결과를 Table 4.에 도시하였다. 분석 결과 두 제제의 로그변환한 AUC_t와 C_{max}에 대한 평균 차의 점추정치는 각각 -0.053, -0.0057이었으며, 90% 신뢰구간이 각각 -0.1128~0.0061, -0.0893~0.0779로 생물학적동등성의 통계적 기준인 -0.2231 (=log 0.8)~0.2231(=log 1.25) 사이에 포함되어 생물학적동등성의 기준을 만족하였다.

3. 안전성 평가

시험 기간 중 3명의 대상자에서 총 3건의 유해 사례가 발생하였다. 모든 유해사례는 시험약 및 대조약의 약리작용과 직접적인 관련이 없는 것으로

판단하였으며¹⁾ 중대하지 않은 경증에 해당하였고 특별한 조치를 취하지 않은 상태에서 후유증 없이 회복되었다. 또한, 본 시험에 참여한 여성대상자는 모두 8명(A 군4명, B군4명)이었으며, 시험기간 전반에 걸쳐 시행한 소변임신반응검사에서 모두 음성반응을 보였다. 연구자에 의해 측정된 활력 징후도 정상 범위를 벗어나는 소견이 관찰되지 않았다. 이로써 시험약, 대조약 모두 그 안전성은 양호한 것으로 판단하였다.

4. 약물농도분석 결과

시험 중 얻어진 모든 검체에 대한 약물농도분석은 본 실험실의 약물농도분석 표준운영지침서(SOP)에 따라 시행되었다. Inter-batch에 사용된 인간공혈장에서 rifampicin 및 내부표준물질의 머무름 시간과 일치하는 간섭 피크는 없었으며, rifampicin와 rifamycin SV의 머무름 시간은 각 3.2, 5.99분이었다. Calibration curve의 intra-batch

상관계수(r)는 모두 0.999 이었으며, Inter-batch 상관계수(r)는 0.998에서 0.999 사이에 있었다. 0.3, 5 및 16 ug/mL 3가지 농도의 rifampicin 혈장 표준액을 상기의 검체 처리 방법으로 처리하여 분석하였을 때 분석방법의 정밀성 CV %는 일내정밀성이 0.76% (0.2973ug/mL) 이하이며, 일내정확성은 98.61~102.2%, 일간 정밀성은 2.96% (0.2973ug/mL) 이하이며, 일간정확성은 101.82~104.96% 이었다. 정량한계는 정밀성이 20% 이하이고 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 0.0991ug/mL로 정하였다. 이때 정량한계에서의 일내정확성은 112.2%, 일내정밀성은 5.57%였다.

고 찰

리팜피신은 다른 여러 항결핵제와 더불어 널리 쓰이고 있는 결핵치료제로 그 용량에 따라 정균제로서 작용하기도 하고 살균제로서 작용하기도 하는 특성을 갖는다. 또한, 개발된 역사가 오래 되고 적응증에 해당하는 환자가 많아 다수의 제형이 시판되고 있다. 본 연구는 그 중 경구 제제인 리팜핀[®]정(유한양행)의 리포텍스[®]정(한독약품)에 대한 생물학적동등성을 확인하기 위한 시험으로 두 제제의 생체이용률 간의 차이가 없음을 건강한 성인을 대상으로 한 임상시험 및 그 검체의 약물농도분석 자료를 이용한 통계학적 분석을 통해 동등성 기준을 만족하는가 알아보고자 하였다. 두 제제 모두 결핵을 적응증으로 한 경우 다른 항결핵제와 병용투여를 원칙으로 하여 1일 600mg(역가)을 초과하지 않는 범위 내에서 1일 1회 450~600mg(역가)을 경구투여하며 체중이 50kg이하일 경우에는 450mg로 감량 투여하고 소아의 경우 1일 1회 체중 kg당 10~20mg(역가)을 경구투여한다. 무증후성 수막염균 보균자의 경우 성인은 리팜피신으로서 1회 600mg(역가)을 1일 2회 2일간 경구투여하고 유·소아(1~12세)는 1회 체중 kg당 10mg(역가)을 1일 2

회 2일간 경구투여하며 영아(3~12개월)의 경우 1회 체중 kg당 5mg(역가)을 1일 2회 2일간 경구투여하는 것이 원칙이다. 이러한 투여원칙 하에서 리팜피신은 비교적 안전한 약물로 알려져 있으나 가장 흔하게는 소화기계 장애로부터 신경학적 장애, 간독성, 혈액학적 유해작용에 이르기까지 다양한 부작용을 나타낼 수 있으므로 리팜피신 제제에 대해 약동학적 분석을 통한 그 시간대별 약물농도 추이를 알아내는 것은 환자의 안전을 위해 매우 중요하다 하겠다.

특히 리팜피신의 생체 내 흡수율은 매우 높은 것으로 알려져 있어 제제 간의 큰 차이가 없다 하더라도 제형에 따른 흡수속도 등이 다른 경우 예상했던 약물농도추이를 벗어나 유해작용을 일으킬 가능성이 있어 리팜피신 제제 간의 생물학적동등성 입증은 필수적이다. 본 시험에서 두 제제의 약물동태를 분석한 결과 T_{max} 의 경우 리포텍스[®] 정은 1.352시간, 리팜핀[®] 정은 1.369시간으로 유사한 값을 보였으며 이는 기존에 보고되어 있는 값에 비해서는 다소 작은 값이었으나 리팜피신 600mg 투여 시 예상되는 C_{max} 및 AUC_t 의 결과에 있어 C_{max} 의 경우 리포텍스[®] 정은 16.399 ± 5.367 ug/ml (Mean $\pm$ SD), 리팜핀[®] 정은 16.442 ± 6.013 ug/ml (Mean $\pm$ SD)였으며, AUC_t 의 경우 리포텍스[®] 정은 101.947 ± 38.763 ug·hr/ml (Mean $\pm$ SD), 리팜핀[®] 정은 104.480 ± 38.122 ug·hr/ml (Mean $\pm$ SD)로 두 제제와 기존의 보고된 값들이 모두 유사한 값을 보여 약물동태학적인 면에서 부작용의 확률이 더 높지는 않을 것으로 확인되었다.

분산분석 결과 중 AUC_t 의 시기효과가 유의수준 0.05에서 유의한 값을 보였는데 (p-value = 0.0041) 이러한 시기효과는 전체 생물학적동등성시험 중 약 10%에서 일어나는 것으로 보고되어 있으며 이 경우 이월효과(carry-over effect)가 분명하지 않은 경우 시기효과가 생물학적동등성시험의 결과에 대한 편의(Bias)를 발생시키지 않는다고 알려져 있

다.^{8),9)} 본 시험의 경우 2*2 라틴방격법 형태의 교차시험으로 생물학적동등성시험을 진행하였으므로 잔류효과가 균형되어 있으며 1기 투약과 2기 투약 사이에 리팜피신 반감기의 5배 이상에 해당하는 1주일의 휴약기를 두었으므로 1기의 투약이 2기의 혈장농도에 영향을 미치지 않았을 것으로 판단되며 따라서 이월효과는 없다고 가정할 수 있다.^{10),11)} 이와 같은 사실에 비추어 AUC_t의 분산분석 결과 시기효과가 있다 하더라도 생물학적동등성시험 결과 상의 동등성은 유효하다고 할 수 있다.

본 시험을 통해 시험약인 리팜핀[®]정(유한양행) 600mg은 리포텍스[®]정(한독약품) 600mg에 대해 생물학적으로 동등성하다고 판단할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Katzung B. G. *Basic & Clinical Pharmacology*. New York, Lange Medical Books/McGraw Hill, 2004
2. Acocella G. "Clinical pharmacokinetics of rifampicin." *Clin Pharmacokinet*, 1978; 3(2): 108-27
3. Peloquin C.A., et al. "Pharmacokinetics of Rifampin Under Fasting conditions, With Food, and Antacids." *Chest*, 1999; 115:12-18
4. Peloquin C.A., et al. "Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide." *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41(12):2670-9.
5. Nyazema N.Z., et al. "Bioavailability of rifampicin in a separate formulation and fixed dose combination with isoniazid NIH: a case for a fixed dose combination (FDC) for the treatment of tuberculosis." *Cent Afr J Med*. 1999; 45(6):141-4.
6. 생물학적동등성시험기준 (식품의약품안전청 고시 제 2005-31호), 2005 (Korean)
7. 식품의약품안전청 예규 제 91호, 성분별 생물학적동등성시험 표준지침, 2003 (Korean)
8. Patterson S. & Jones B. *Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology*. Chapman & Hall/CRC, 2006
9. Marzo A. "Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions." *Pharmacol Res*. 1999; 40(4):357-68.
10. Walker, G.A. *Common statistical method for clinical research with SAS examples*. Cary, NC, SAS Institute Inc, 2002
11. Chow, S.C. *Encyclopedia of biopharmaceutical statistics*. New York, Marcel Dekker, 2003